JUN 0 9 2005 55

1/9/1 (Item 1 from file: 351) Links

Derwent WPI

(c) 2005 Thomson Derwent. All rights reserved.

011403372

WPI Acc No: 1997-381279/199735

XRAM Acc No: C97-122335

Antifungal agents containing azole(s) and lactoferrin hydrolysate - for treatment of dermatophytosis and dermatomycosis

Patent Assignee: MORINAGA MILK IND CO LTD (MORG) Number of Countries: 001 Number of Patents: 001

Patent Family:

Patent No Kind Date Applicat No Kind Date Week
JP 9165342 A 19970624 JP 95347405 A 19951214 199735 B

Priority Applications (No Type Date): JP 95347405 A 19951214

Patent Details:

Patent No Kind Lan Pg Main IPC Filing Notes

JP 9165342 A 10 A61K-038/16

Abstract (Basic): JP 9165342 A

Novel antifungal agents contain as active component an azole-type anti-fungal compound and lactoferrin hydrolysates or antifungal peptides derived from the hydrolysates.

USE - The antifungal agents are used for treatment of dermatophytosis and dermatomycosis.

ADVANTAGE - The antifungal agents of this invention show the same as or higher effect at one quarter to one sixteenth the dose of known antifungal compounds, so the dose of these compounds having adverse reactions can be reduced. Lactoferrin hydrolysates have no toxicity since they have been used as a part of food.

Dwg.0/0

Title Terms: ANTIFUNGAL; AGENT; CONTAIN; AZOLE; LACTOFERRIN; HYDROLYSATE; TREAT; DERMATOPHYTOSIS; DERMATOMYCOSIS

Derwent Class: B03; B04; C02; C03

International Patent Class (Main): A61K-038/16

International Patent Class (Additional): A01N-043/50; A01N-043/647;
A61K-031/41; C07K-014/79

File Segment: CPI

Manual Codes (CPI/A-N): B04-B04K; C04-B04K; B07-D02; C07-D02; B07-D03; C07-D03; B14-A04; C14-A04

(18) 日本国特合亦(J.P)

· (II) 特許世麗公園為今

特開平9-165342

(43) 1100 PER 9 (1087) 6 8210

51)lmc1 ⁶ A 6 1 K 28/19 A 0 1 N 48/50		PL 技術表示医療 A61K 37/14 AD2 A01N 3959 4987
A 6 1 K 31/41 C 0 7 K 14/79	¨	A 6 1 K 31/4) CO 7 K 14/79 自由部隊 系統派 副享養の際6 でD (全 10 EO)
(21)治療量等	分型平7 —3448	CD BUEL COOLEGIZT
(22)出版日	平成7年(1985)12月11日	南水乳类协议会社 東京部班区主5丁自20会1号
e de la compania de La compania de la compania del compania del compania de la compania del compania de la compania de la compania del compania del compania del compania del compania del la compania del compania dela compania del compania del compania del compania del compania de		行公受局群。山口、英亚 特敦川泉川崎市多定区型令2—15—6
		(7万里時音 安郎 茂 東京都校時間収縮4-田-15-003
	·.	720元明哲 早四 太妃
		存款川景经開作京原 8 — 1 — 83 经未完 条 。
		仅4件提入"工能"力
	•	上中 方で的く

(50 |発明の名称) 松沢田州

(52) 【思約】 【深島】 少用層で有好であり、選作用が少なく、耐性 菌の出現係度が少ない抗臭菌制を提供する 【解決手段】 アゾール系接負菌制度のラクトフェリン 類の配水分解物又はデクトプエリン類の配水分解物由率 の接送性ペプナトを有効成分として含有する抗良物制。

【特許請求の商用】

【記求項1】 アゾール系括兵監削及びラクトフェリン 製の他を分解物又はラクトフェリン製の加水分解物由業 の技能性ペプチトを有効成分として含名する抗食的制。 【記状理2】 アソール系技具面別が、フルコナツー ルーイトラコナソール・グロトリマゾール・ケトコナジ 一丸。ラノコナジール又はこれちの混合物である記求項 1 (Cician tradin.

【記求理3】 ラクトフェリン数の加水分解物由来の抗 歯性ペプチトが、午乳音じくは人乳由中のラクトフェリー10 ン海の加大分別物から岸部されたペプチド、このペプチ 上と同一のアミノ田配列を含む化学合成されたヘブチ 上。それちの影響体。又はこれちの2.程以上の発合物で

ある詩字等!又は詩字響きに記載の所真面類。 【記述写》】 ラントフェリン類の例末分解的結束の抗 個性ペプチトル。画列各等(乃至配列数等の心でれた に記載されたアミン酸配列を有する需求項! 乃至記求項 3の抗兵面和

【書本項5】 アゾール系技具面削し部(宣置)に対し てラクトフェリン類の加木分解的が、少なくとも100、20 第(重量)の割合で含有されている語末項!又は語末項 2 kickoup mil

【記述項6】 アソール系指兵監削」部(宣置)に対し でラクトフェリン数の加水分解的由来の抗菌性ペプチト か、少なくともり、5部(重置)の割合で含有されてい る記述項1万至記文項を収記載の抗兵機能

【発明の詳細な説明】 [0001]

【発明の属する技術分野】本発明は、アジール系統貨庫 前収びラクトフェリン加水分解的又はラクトフェリン由 30・ 未成的性ペプチトを有効成分として含有する抗兵的制に 関するものであり、更に詳しくは、本発明は、アゾール 系統負面制と情乳動物の主として乳汁に存在する生理活 性至白質であるラクトフェリン領の加水分解的又はラク トフェリン類の加水分解物由来の抗菌性ペプチドとを研 用することにより、従来のアジール系抗兵面削と比較し てその有効成分の使用量を顕著に低減することを可能と すると共に、少用量で強い抗兵的効果が得られ、割作用 が少なく、耐性的の出現が反を低下させることが可能な

新地域与由和时間する。 [0002]

【征来の技術】表在性兵曲をは、起日前の便能が表皮、 毛架。爪等の角化組織、口陰、膝等の皮膚に解験する枯 勝時位に限定される誘惑し定義され、発生頻度が最も音 い来きである。代表的な表在性兵団宝の一つとして知ら おている皮膚赤状菌症(白質)の発度率は、全人口の1 0%以上にも及び、しかも再発又は再感染を反答する症 网络多数混动方机,是白旗、体部白旗、形部白旗等多位 な物色が知られている。

シタ変が知られている。 カンジタ正は、口管カンジタ 証 食道・脂管カンジグ症 列降塩カンジグ症等の疾患 が、カンジグ属真面の民族によって活起され、腎盂盤 **英、間はな、指門ごちんな一爪目川炎、肩肝炎等の方** ンダ堂も多く知られている。また、場合でのカンジダ度 兵器の実体措施やアトビー住皮機及の原因になっている てとも報告されている(フレルギーの配用、無し)巻、 類768~7.73ページ。(39(年)。 【0004】一方、近年、重常な神在性真面症が伝送に

増加しているが、その背景には、広ば抗生物質、抗症 利、信蓋各種における美味的制剤、経口避妊薬等多くの 業所の役与及び高カロリー解放、自宙カテーテル等の使 用・更には、エイス等別感染状態にある思者の急慢があ り、関係上の大きな関連となっている。

[0005] 従来、内思抗真菌剤として真菌症の治療に 使用される抗兵権利は、ポリエン系のフェボテリング B. フルオロヒリシンネのフルシトシン、インタソール 未 (アゾール系) のミコナゾール及びトリアソール系 イナゾール系) のフルコナノールの4回のみであった が、1993年9月にアソール系のイトラコナジールが 市版された。

100061でわらの抗兵機制のターデットとなる病院 兵器の程制と承用法を性は、それぞれの抗兵国和によう。 で異なるが、カンジを属しカリプトニッカス層、アスペ ルギルスは、トリコフィトンは、マチセチアは、コキチ イオイデス度等である。

10007177-ル系として紹称される抗兵艦列は全 て化学合成によって作られ、イミダソール際又はトリア ソール際を有し、主動活性においても無似の性状を示し ている。特に真動組織の小能体に創在するエルゴステロ 一人合成経路におけるステロール C-14 民メチル友 応降者が、抗臭的の作用特件となっている自て共通して

100081年控制剤として用いられているこのような 内用技兵面削の使用の環状は、アソール削の占有率が大 きい。アゾール開かこのように常用されるのは、アムボ テリンン B及びフルシトンンと比較して安全性が違いで と、耐性質が出現し難いこと等の利点によるものであ る。しかしながら、最も大きい占有字を有するコルコナ 水(アソール系抗兵機制)について、カンジタ症及 びクリストラッカス症に対する有効率に比較して、アズ ベルギルス症に対する有効本が低いことが報告されてい 6《化学療法の集結、第10巻、第17~26元-5》。 1994年)。

【0009】一般にアソールがは影響的に作用するの。 で、声者の感染が抗力が着しく低下している場合又は後 場性の宣貨な感染が衰起されている場合には表効し難し とされている(化学療法の情報、質)の世、質17~2 6ページ、1994年)。このように、現在のアソール 【00代3】指で代表的な表在性互動症としては、カン、50 首転は、数菌的作用が存在しない代め、性的的多量の素

前の長期間投与が必要とされているでは学療法の情報。 算10巻、算17~26ページ、1994年)。従う て、このような発展的系統長的人を紛争による計算者、 留時者、下朝、咽吐号の割作用の発生が、陰年上問題で あり、更に、長期投与によってもたらされる兵法性原因 国の基剤配性化が差損されている。

【0010】一方、抗菌性至白質であるラクトフェリン の加水分解物。またはラブトフェリンと由来するペプチ 上が、抗菌活性あるいは抗臭菌活性も発症することが知 **5かている (特殊平5-320068号24) 特別平5-10** - 9 2 9 8 4 号 5 報)、また、抗生物など、ラクトラッ リン等の分解技またはラクトフェリン間連抗菌性ペプチ 上とを含む抗菌剤について報告されている(特別平5-3 (0594号公根) か 合成抗兵歯解であるアゾール 系統真面削さ ラクトフェリンの加水分解物またはラグ トフェリンに由来する抗菌ベブチドとも組み合わせるに とにより抗兵首に住が増発されることについてはて必ま で知られておらず、報告も皆無である。

【01)1.11 このような在来技術の信託から、予量の使 用で製御的作用を有する情真面削、すなわち、目作用が、20 少なく。かつ称い抗兵由作用を有する抗兵並削又は抗兵 首和の使用法の開始が持望されていた。

[0012]

【発明が解決しようとする課題】本発明者らは、前型異 未校准に組みて新規な抗真菌前について発言研究を行っ た結果。アンール系抗兵的がに、ラクトフェリンの加水 分解物あるいはラクトフェリン由非抗酸ペプチドを添加 することによう。アソール系抗兵面割が、従来の明量よ りもはるかに少用量で、客い抗兵面給性を発行すること を見い出し、本発明を完成した。

【0.013】本発明の目的は、少用量で有効であり、副 作用が少なく、耐性菌の出現疾度が少ない抗病菌剤を根 RTOCETOS.

[0014]

【評価を解決するための手段】前記課題を解決する本発 明は、アゾール系抗兵由制及ひラクトフェリン等の加水 分解物文はラクトフェリン類の加水分解物由系の貧田性 ペプチドを有効成分として含有する抗臭菌剤であり、ブ ソール系抗兵者がい、フルコナソール、イトラコナリー ルークロトリフバール、ケトコナソール、ラフコナリー ル又はこれらの混合的であること、ラグトフェリン類の 加水分解物由来で抗菌性ペプチ上が、牛乳着しくは人乳 由来のラクトフェリン製の加水分解物から早割されたべ プチド、このペプチドと同一のアミン配配列を含む化学 合成されたペプチド、それらの割得体、又はこれらの2 但以上の液合物であること、ラクトフェリン部の加水分 解物主体の抗菌性ペプチドが、63列音号1月至配列音号 8のいずれかに記載されたアミン食配別を有すること。 アソール系抗算依頼」部(全置)に対してラクトフェリ /MacAmix 分類やか、少なくとも100年(宣音)の数 50 抗食品前の投与方法と同様に投与することができる。ま

台で含有されていること。 アファソール系信兵的別! 部 (重量) に対してラクトフェリン部の加木分配の土壌の 抗菌性ペプチトが、少なくともり、5部(宣数)の割合 て含みされていることを望ました楽はとしてもいる。 100151

【発明の実施の形態】次に本発明について評述する。 【0016】本発明に使用するアソール系抗兵艦制は、 従来から用いられているアゾール系数真面はのいずれて もよいが、特に、フルコナゾール、イトラコナジール、 クロトリマゾール、カトコナゾール又はラノコナゾール が対まじい。

10017上本会界に思いられるラクトフェリン器の加 水分解的は、牛乳、人乳、その食噌乳時間の乳店来のラ クトフェリン このラクトフェリンから絵を除去したす ボラクトフェリン、アボラクトフェリンを領令の金属で 他和した全国名和ラグトフェリン。これらの任意の割合 の混合物学(以下、これらを含じめてラクドフェリン類 と記載する)を「常住により至白分解腎療又は自じより 加水分解して得た加水分解物(以下ラグトフェリン加水 分解物と記載する) である。

【00】8】また、本発明に使用するラクトフェリン祭 の加水分解物由来の抗菌性ベブチドは、商記ラグトフェ リン類の加水分配名から単幅されたペプチド、このペプ チドと同一のアミン設配列を含む化学合成されたペプチ それ方の武英体、配列番号1万至配列合号8のいず、 れかに記載のアミノ協設列を有するペプチト、又はこれ 5の2種以上の場合物(以下、これらをまとめてラクト フェリン由本抗菌性ペプチトと記載する)である。 100181ラクトフェリン加水分解物を配合した本発

用の抗兵監制は、我記する国際制から明らかなくおり。

アンール系抗兵的前! 部入主量。以下同じ」に対して少 なくとも100年、生ましくは200~65.000 部 の割合でラクトフェリン加水分解物が配合されてい る。ラクトフェリン加水分解物の配合量が100部未満 の場合は、長用による抗食的効果が認められず。25 0.000年を超える場合は、ラクトフェリン加水分局 物の増加による抗兵首効果の増強が認められない。 【0020】また。ラクトフェリン由来抗菌性ペプチド を配合した本名明の抗兵機制は、我記する試験例から明 ちかなどもり、アゾール系抗兵面割り部に対して少なく と60. 5部、望ましくは1~25.0部、の割合でラク トフェリン由来抗菌性ペプラトが配合されている。ラク トフェリシ由来抗菌性ペプチトの配合量がO. S部未満 の場合は、毎日による抗食的効果が認められて、1...0 00日を組入る場合は、ラクトクェリン由来抗酸性ペプ チドの措施による抗兵配効果の特殊が認められない。 【0021】本発明の抗臭酸制は、公知の方法により経 日前、注射剤、控制、トローチ前、敷質、ローション剤 等に加工するでとができ、これに含有されているで知の。

だ。フソール系具点的制を位表達り、住口、住制、程度 投与し、ララトウェリン加水分配的又はララトフェリン 由来抗菌性ペプチドを貸口投与して、写際目的で真菌の 増減を抑制あるいは致田することもできる。

【0022】本具期の抗疫動制の用量は、放配する対象 約35円5かなとおり、従来の抗疫動制の用量のエンタ 又は1/16以下であっても、従来の抗兵動制と同等又 はそれ以上の抗兵動活性を持する。

【0 D 2:3】 抗真菌剤中の奇場成分の含量は、アンデル 素は真菌剤が、少なくとも3 n c シの L ・ラクトフェリ in シ切状分解数型、少なくとも5 い m g メの L 、また、ラ ライフェリン由表抗菌性ペプチドが、少なくとも0°7 8 μ g × n l である。

【0024】ラクトフェリン加水分解技又はラクトフェリン出来抗菌性ペプチトは、食品の一成分であり、さん 食品としても利用されるもので、全く毒性を示さず、副作用が開起とされる従来の抗胃菌剤の使用量を必然する。 ことにより、安全な抗耳動剤を提供することができる。 【0025】大に試験時を示して本発用を更に計述す

[0026] [[[]]

1) **501035**

アソール系抗真酸剤といてジワルカン静住教(「ジワルカン」は登録高端。ファイザー製菓仕制)から、常法により結製したフルコテゾールモリン酸磁倍機溶液に溶解した。また、非常阿!と同一の方法で製造したデクトフェリン加水分解物を正因本に溶解し、場面流退した。 【の)27】23 試験方法

試験性に対験地地としてナプロー・デキストロース・グロス・(1%ペプトン、2%グルコース)を1の1年版 10、性地1度1当たり表した示す機能でフルコナゾールを動し、対応試料(毎明)とした。一方、試験出生1の「料取し、多クトフェリン加水分解物を地址1会1当たり200月8の割合で増加し、更に表しに示す機能でフルコナゾールを表加し、試験試料・(4円)とした。(0月281試験前としてカンジケーが大学を支助するになったが1000円が対象、対応大学を支助するとンターから見きます。で、マステントから担き取り、最終地域を約10~201の割合工機定と認知に対抗に対し、371で17時間特合し、の5630のまで技术度を制 40 定し、面の情報程度を判定した。

【0028】歯の増殖程度の特定は、アソール活動目的 制を動加していない対理政制の試験管の示す吸出度を) 00%としたとき、収光度が25%より大きに認識管を 増殖(+と表示)、25%以下の試験管を非増進(-と 表示)と判定し、表生に示した。

1000013) 武装編集

Cの記録の指示は表」に示すとおりである。表)から明 らかはとおり、ラグドフェリンBR大分解的2(リーロック) 方、フルコナソール単独では1.6 mg/m ! で情報を判 同じたが、ラチトフェリン制水分配物2.0 0 mg/m ! が共省することによって、情報を抑制するのに正安なで トコナソール電は1.mc/m ! (1/2/) 6) まで発音に 板少した。前:全面及びラクドフェリン加水分解物の他 知を変更して記算したが、133同様の結果が得られた。 10031:

40, 36	7 V	ブルラデッペーム 表 皮(as/ni)							
AL. TV	ð.:	C. D6	125	13	.1	1 5			
MUZES MUZES									

10032111112

1) 試制の調理

アソールが抗兵的前としてストリソールカブビルらり イイトリソール」は登録商場。キンセン高が社会)から、学住により信義したイトラコナソールをの、「規定 塩酢:システルスルフォキサイド(ナカライテスク社 説)に治原して用いたことを辞さ、お助例1と四一の方 法により試料を観察した。

1003312) 新統治

は傾倒!と同一の方法によって予算を行った。

1003413) 開始場

この試験の信仰は多とに示すとおりである。 我とから明 ちかなとおり、ラクトフェリン加水分解的200 ロミノ 加丁甲族では物理を抑制し信なかった。一方、イトラコ ナゾール単独では500 ロミノ加丁で増発を呼鳴いたが、 ラクトフェリン加水分解物200 ロミノ加丁が共存する ことによって、増速を抑制するのに近安なイトランナノ ー外電は3、1点にブロブ(12716)まで使動に減少 した。尚、真菌及びラクトフェリン加水分解物を 変更して試験したが、はば同常の結果が舞られた。

[0035]

218.								
20 Z	イトラファフール 株式(ng/m3)							
(#) P	0	9. 1	1 2. 5	50	250	500		
21822H	÷		` -≠ : ;3'	11	-2	, <u> </u>		

100361 MBF13

1.) 試物源

アプール系抗疫酶剤としてタロトリアソール(シタマ社 試)をシネチルスルフィキサイド(ナカライアスタ社 試)に治好して用いたことを除き、試験例1と同一の方 法により試料を製製した。

100371213655

の1.甲烷では、試験前の増殖を抑制し得なかった。一 50、試験例1と同一の方法によって試験を行うた。

【0003813)、試験結果 Cの部院の指来は乗りに示すとおりてある。乗3つ5明 ちかなどおり、ラクトフェリン師水分配約2000よと/ の1単独では計能を抑制しはなかった。一方、クロトリ マゾール年数では5008とからして増殖を抑制したが、 ラグトフェリン和水分数数2000まとか「か共存する ことによって、増殖を削削するのに必要なクロトリマリ 一角度は3、1の82が1112/16)まで著名に係り した。高、真然取びラクトフェリン領す分解的の信仰を 更更して試験したが、isig内性の結果が得られた。 【003381 【表3】

الهواد المراوات	7 U	r 9 -	14/2	9 B	t ing/t	رزاه
3 4 4	0	0. 2	01	2. 11	12. 5	50
HENCH	** **:	3	> (-2) 	:#}\ '\;;;;;	: (4)	

[0040] ASS

1) 試物報

すソール系は自然的としてクトコナソール(ジクマは、 課)をジネテルスルフォキサイド(ナカライテスクは、 課)に結婚して用いたことを除き、試験例』と同一の方法により試得を認識した。

[0041] 2) 362方法

試験的!と同一の方法によって試験を行った。

【0042】3)50数指集

この話院の指示は表すに示すとおりである。 乗4から明られなとおり、ラクドフェリン師水分解物2 (1) μ μ // m l 早代では16種を抑制しまなかった。一方、クトコナ 30 // ール戸式では16種を抑制したが、ラクトフェリン加水分解物2 (10 // m l が共存することによって、増種を抑制するのに必要なケトコナノール量は3、1 n s // m l (1 // 16) まで野者に減少した。尚、真面でびラクトフェリン加水分解的の種類を変更して試験したが、は10回標の種早が得られた。

[0043]

to in	. ۱۰× ور	5- j		€ 2 E	(n e)	(ni)
PP M	0	0. 9	8. 1	1.2. 5	50	260
ANCERN TRESSEE	: +: : +:	#+. #:		+	1.0	2-

[0044] 福縣例5

1)調制の課制

アソール系統京整領としてアステット数(「アスタット」の登録向課。フムラ社制)から精製したランコナソ ールをジメチルスルフォキサイド(イカライテスク社 果)に結婚して用いたことを除き、試験例(と同一の方 59

住により試料をN製した。
【10045】を7 更成方法
「10045】を7 更成方法
「10046】3 が設計課
この試験は見ば表もに示すとおりである。表もから関わ
かなとおりに、ラクトフェリン加水分解的200点セン
の「早後では特種を抑制しになかった。一方、ランコナ
ソール年後では800元。どの『で特徴を抑制した状
ラクトフェリン加水分解的200点をファーン・ルー
はは50元まと、作り、日本であるのに記録なった。アナリー
には、「一種を同時であのに記録なったコンニン・アー
には、「一種を同様であるのに記録なった。アナリー
には、「一種を同様であるのに記録なった。」
「10047】
「10047】

[25]

Was as	377 30% N = 4 2 2 (18/al)							
2 85 91	6	12, 5	80	200	8.00	3200		
HE HE		李	$i_{i}^{(s)}$	**	isi	40		

100481 3356

11試物源部

を右側2と同様の方法で設治したラクトフェリン由条抗 耐性ペプチトを基層水に着解し、試養過過したことを除 き、試験例1と同一の方法により試験を調視した。 【0049】2)実験方法

ラグトフェリン由本状配性ペプチドを同時を推しかした。 3. 1 x gの割合でお加したことを除き、は原例(と同一の方法によって試験を行った。

【0050】3)到底結果

ての政府の結果は長らに示すとおりである。長らから明 ちかなともり、ラクトフェリン田本技能はベブチドの。 1 ロセノの「単独では告絶を刺跡し得なかった。一方。 フルコナジール平台では16 ロミノの1で普遍を抑制したり、ラクトフェリン由未採田性ベブチドの。しゅビノ の1 か共存することによって、暗袖を抑制するのに必要 な2メコテソール登ばるロミノの1(1)メリ)に変少し た。角、兵田及びラクトフェリン抗熱性ベブチドの信頼 を変更して試験したが、はは同様の結果が得られた。 100511

[#6]

	7 (4)	フルコナリーを収集なりの							
. A	6	9. 0 F	0. 25	:1	14	19			
对地域村 科社教授	+	*	7	+	•	: <u>-</u>			

10.0521 試験567

アソール系は真動剤としてイトリソールカブセル50 (「イナリンール」は登録向間。 インセンに加出部とか ち確認したイトラコナリーAを行。 1均定地政 ジメチ ルスルフォキサイト(ナカライテスを社製)に落解して 用いれてと及びま名同省と同様の方法で製造したラクト フェリン由来抗菌性ペプチドを英国水に治解し、製団像 遅したことを除き、試験時1と同一の方法により試料を 30%した。

[0050] 2) 355方法

ラクトフェリン由来抗菌性ペプチトを試験地地)の(62-10 3. 月点との割合で水加したことを除き、武物門(上開 一の方法によって試験を行った。

[0054] 3) 深鏡档案

Cの試験の結果は表でに示すとおりである。 奏了から明 ちかなどおり、ラクトフェリン由未抗的性ペプチト3。 1 m g/m ! 単独では増殖を抑制し得なかった。一方、 イトラゴナソール単独では50元などの」で増殖を制制 したが、ラクトフェリン由来抗菌性ペプチトの、1μg プロリが共存することによって、 治量を抑制するのに必 要なイトラコナソール登録しる。ちゅ8/の1・1) 4)までボタした。内、京都及びラクトフェリン由来抗 前性ペプチトの任禁を交更して試験したが、ほぼ同盟の 結果が得られた。

[0055] (#7)

送 第	イトラブナソーを食は(ng/al)					
	٥	3. 1	12. 5	50	200	800
MERCH DOLLESS	†:	4.4	: <u>†</u>	7	Fai	484

100561 18598

!) 調神の歌

アソール系抗食機能としてクロトリフソール(シグマ社 楽)をジメチルスルフォキサイト(ナカライテスク社) 業)に指揮して用いたこと及び配列番号5のラントフェ リン由来抗国性ペプチトを英国水に溶解し、減糖消遣し たてとを除き、試験例1と同一の方法により試賞を調業

[0057] 27.35数方法

ラントフェリンは木坑田性ペプチトを試験地地)の!に 3: 1agの知合で活動いたことを除き、研究的1と同 の方法によって試験を行った。

10058]3) 深葉粉葉

この試験の結果は数8に示すとおりである。数8から明 ちかなとおり、ラクトフェリン由非抗菌性ペプチド3... 1 m g/m ! 単独では増殖を抑制し得なかった。一方。 クロトリマゾール単位では50mg/ml て増殖を抑制 したが、デクトフェリン由来抗菌性ペプチドラ、148

要なクロトリマジール登録12、5,0 g/m (4)// の)まで減少しな。首、真由及びラクトフェリン由条抗 田性へてきしの世界を変更してお願したが、はお母語の 結果が得ちれた。

100581 [\$8]

7.		9 0 1 9 9 1 - 6 # # (ng/21)						
: at.	:13	8	0. 2	4. 8	9 t	12, 5	5 D	
MESS MESS	()) ())	沙		. (2 8) .(14) p		• • • • • • • • • • • • • • • • • • •	1	

100601 3559

11 試物調製

アゾール系抗兵的制としてケトコナゾール(シグラ社) 親) をジメチルスルフォキサイド (ナカライテスク社 説) に花屋して用いたことりび配列信号6のラクトフェ リン由未抗団性ペプチドを享日水に治療し、法療認道し たでとを除き。試験例!と同一の方法により試験を開設 1.4

1006112) 3065注

ラクトフェリン由来抗菌性ペプチドを調験機能しか!に 3. 1 μ eの割合で採加したことを除き、減額例)と同 一の方法によって試験を行った。

1006213) 試験

この。確認の信果は多りに示すとおりである。表りから明 ちかなともり、ラクトフェリン由来放歯はベブチト3. 1 μ8/60「単独では増殖を剥削し得なかった。一方。 ケトラナソール単独では500g/001で増強を抑制し たが、ラクトフェリン自来抗菌性ペプチト3、1 ロロノ m 1 が共存することによって、1678を印刷するのにと来 なグロトリマソール量は12.5 gg/n!(1/4) まで減少した。尚、兵敵及びラクトフェリン由来抗菌性 ペプチドの担境を変更して調査したが、原は同様の結果 が得られた。

100631

[#9]

أنه: ذد	ヤトコナビーを発展(ng/n))						
. O	٥	0. 2	2. 1	10.5	FD	707	
WEEK WEEK	+	+ +	† .	* *	1.	Ç,	

[0064] HERSIG

1) 1440,182

アゾール条抗臭的剤としてアスタット液(「アスタッ 上」、は登録向達。フムラ社製とから結製したラノコケン 一見をジメチルスルフィギサイト(ナカライテスク社) 説)に溶解して用いたこと及び配列結号でのラグトフェ プロコが共存することによって、格理を削削するのに必 50. リン由未抗菌性ペプチトを英国水に治解し、試験処理し

たでとを除る。最後図1と同一の方法により試料を選集 した。

1006512) 35352

ラクトプェリン由本状面性ヘアチナをは最後地)の100 3: 1,00の割合でお加したことを除る、試験的1.と同一の方法によって試験を行った。

1006613) 74545

Cの部級の指示は数1 Oレデザとおりてある。数10から明らかなどおり、ラクトフェリン由来抗節性ペプチド3.1 a c / n | 写住では相随を抑制し得なかった。一10方、ランコナゾール学校では3200mg/m1で増殖を抑制したが、ラクトフェリン日本抗菌性ペプチド3.1 u s / n | 1 サ井戸することによって、管理を抑制するのに必要なランコナゾールをは800mg/m1で1//4)まて状少した。方面とびアナトフェリン由来抗菌性ペプチドの信仰を変更して試会したが、134回常の結果が得られた。

100671

(2)(1)

	3.7	ラノコンカペイー 大変変現場/用り								
	0	12. 6	50	200	806	3200				
MAIN THE PARTY	**	*	‡	 + :,	12	5				

[0068] 赤岩湖上。

クシーテクトフェリン(シグマ社製)50回とを譲退水 9: 9回1に治療し、0、1級定権的での目を2・5位 調整し、のち市板のフタヘブシン(シグマ社製)1所で を架倒し、37、でで6時間加水分解した。次いで0、1 規定が取代ナトリウムでか目を7・0に調整し、80で で1・0分間加納して研究を失済させ、整温に停却し、1・5・0(0・か回で1・0分間近心分解し、透明は上清を 現た、この上記を補充性結し、ラクトフェリン加水分解 物を得た。

100681 赤字[42]

を実例!で製造したラクトフェリン向木分解物を水に液解し、100点にもTSKゲルのDS-120寸(元火ー社会)を用いた音速放体プロマドグラフェにからの。801/分の体達で試験正大統10分間の、05%40丁FA(ドリアルオロ阶略)を含む20%でもドニドリルで適当し、の83(分間の、05%丁FAを含む20~60%のでもドニドリルのグラジェントで認識し、24~25分の間に適出でる自分を集め、資産を持した。この依頼初を2%(ア/ソ)の速度で講談水に治解し、高度丁SKゲルのDS-120丁(京ソー社製)を用いた高速放体グロマドグラフィーにかり、0、8の1/分の水道で試算は入後10分間の、05%丁FAを含む24~32%のでもドニドリルで活出し、の830分間の105%丁FAを含む24~32%のでもドニドリルのグラジェ 79

12 シトで放出し、3-3 5~35~5分の間に放出する回 分を完めた。上記の場所を25回反復し、真正的好し、 配列金号1のラフトフェリン由来抗菌性ペプチャ的1. 59度を得た。

[0,070] 泰生師3

ペプチド目動会の表面(ファルマンフしKB・バイオテタ フロン一社製、LKBB)の「サルズ4 FTの)を用 い、シュパート等による国語ペプチド会の法(ジャーボ ルドオブ・ゲミウル・ソサイエティー・バーキン)」(jo umal of Cheireal Society Refut))) 章5.3.8 日、1.9.81年)に世元リンペプチトを次のようにして 会話した

合成した。
【0071】アミン言族里を9ーフルキレニルントキンカルボニル差で展示したフミン族【以下Faxーアミン協言なけるこれを3月とは、Faxーア・スパラギントと記載することがある】に、N、N・シンクロペキジルカルボジッミドと添加して所述のアミンはの和水砂を主成させ、このFoxーアミン酸無水砂を合成に用いた。マブナド値を認過するためにC・未満のです。少数差を介し、ジスチルフミンビリンンを時間としてカレトロシン人が高(フェルフシアじド)のペイオテクスロシー社説)に固定する。次いでこの機能をピペリンンを含むシスチルホルスアミドで洗売し、C・未場アミンは含むシスチルホルスアミドで洗売し、C・未場アミンは含むシスチルホルスアミドで洗売し、C・未場アミンは含むシスチルホルスアミドで洗売し、C・未場アミンは

のC・末端からを含目に相当するRexエアスパラギン母 無本物を前型C・末端アミン菌を基を介して制能に関定 されたセリンの所保原アミン菌を固定した。全却のア ミン酸のカップリングが表すし、所望のアミン配置が60 ペプメトが必むなされたは、9回対すする。5%フェノール、あまびリがようシンゴールからなら位立ででも、アミトメチル以外の保証量の解告およびペプチドの規定 を行びい、自然的位によりジスルフ、下結合を形成し、 にの適流を誘摘し、根原リで、ペプチド格末を得た。 100721前記のペプチドについてペプチドシージン

のアミン官院官の保護を除去する。のちてミノ部役列

月3に記載のアミン酸を列を有することを確認した。 「00731 大大美族国により本発明を昇に詳細に説明。 するか、本発明は以下の表記例により発定されるもので はない。

サーを用いて含まによりフェン酸配列を分析し、 配列音

100741

[美篇频]

表版例!

ケトンケソール(シグラ社部)」の8に対してき当例1 の方法で記述したラクトフェリン加水分解物18の部分 で開合し、常性化よりア戦用抗質前列を製造した。 【1007.5】支出時2

住村用水(大塚製業社製)。10点(に・ナトコナジール)

```
(シグラ社業) 1 回じ、安全間2の方法で果造した配列
                                 サル系抗兵室削及びラクトフェリン加州分解物又はラクト
各号1のラクトフェリン由来抗菌性ペプモド LOOm.
                                   フェリン由非抗的はペプチトを有効成分として当有する
8、性化ナトリウム(和光神薬社業))00m8を治解
                                   抗兵由部であり、本党明により寿せられる特易は次のと
し、oHを7に3座し、独当試配し、1m.1ずつアング
ルに文庫し、注射局の抗食菌剤1.0個を存化。
                                   39 C&6.
                                   【0078】11 本美明の抗兵前領域。少用量で登り抗
[0.076] 素塩醤3
                                   兵機効果を有するので、軽々の兵撃をの治療制として使
あ考例3の方法で製造した配列哲母3のラクトフェリン
                                   用できる。
                                   【0079】2)本元明の抗真面別は、消化管内でのカ
由来抗菌性ベブチド!g。バラオキシ妄想活動メチル
(ナカライテスク社科)の、『ピ、バラオキシ女会会設
                                   ンジダ国の展常増殖の程止手段としても、安全に使用で
プロヒル (ナカライテスタ社談) 0・1g、プロビレン 10
                                   ž $.
グリコール(ナカライテスク資業)。12℃、対は水2
                                   【008年】3丁本是明心抗草面如此,到作用为了位
7: 8 c を加配しなから検性治療した。別に子の、クロ
ドリマソール(シグマ社記)5 m g 、白色ウモリン(ナ
                                     耐温剤の出現株色が低下する。
                                   100811
カライテスク社会) 25g ステアリルアルコール (ナ
                                   (ETTS)
カライテスク社製)、20g、ポリオキンエチレン関化ビ
                                   6349:1
マン値(ナカライテスク批製)4g。モノステアリン酸
                                   配列の長さ:25
グリセリン(ナカライテスク社業))8を加温しながら
                                   25列の型。アミノ酸
20世紀台した治安を内記治安に添加し、ホモミキサーを
                                   トポロジー:直鎖状
                                   記引の信頼 ベブチド
用いて乳化し、O/W型グリームを調製し、1りまずつ
アルスチューブに充当し、外担抗兵的前10個を得た。 20
                                   配列の倍数: でのペプチド、およびこのペプチドをフラ
[0077]
                                   グメントとして含むペプチト。下記配列において、3番
【発明の効果】以上詳述したとおり、本発明は、アジー本
                                   の Cise 2 0 色の Crsがコスルフィド告合している。
              配列:
              The Lys Cos Ara Ara Trp Cla Trp Ara Net Lys Lys Leu Cly Ala
              Pm Ser I'le The Crs Val Are Are Ala Rie
                        20
100821日75日:2
                                 ※配列の特徴:このペプチド およびこのペプチドをフラ
EPKS5:25
                                   グメントとして含むペプチト。下記配列においてCosや
配列公里:丁克/田
                                30 は、ジスルフィト結合の形成を防止するため、チオール
大学日記一:直線状
                                   甚を化学的に修算したシスティンを示す。
配列的性質:ベブチド
              配列:
              The Lys Cys* Aro Lou Tim Gly Trp Aro Mer Lys Lys Leu Gly Ala
              Pro Ser Tie Thr Crs* Yal Aro Aru Ala Rie:
                                    25
[0083] 配列合号: 3
                                 ★配列の控制:ヘグチド
                                配列の特徴:このペプチド、およびこのペプチドをフラ
40 グェンドとして含むペプチド。下記配列にないて、3 香
EDWS: 25
配列以生: 丁二/歐
                                   の Cost 2 0 香の Crossコスルフィド結合している。
トポロジー:直線状
              EN:
              The Lys Cos Fire On Trp Cla Arts Ash Net Are Lys Val Ara Cly
                                    10
              Pro No Val Ser Ors De Lvs Ara App Ser
                                    25
                        29.
【0084】配列四十4
                                   BES の指数・ペプチド
                                   あ列の特徴:このペプチド およびこのペプチドをフラ
配列が長さいます。
配列の型。アミノ田
                                   グメントとして含むペプチト。下記配列におCitCyst
十ポロジー: 直線状
                                50. は、ジスルフィド結合の形成を防止するため、チオール。
```

```
甚を化学的に収録じたシステインを示す。
                 正列:
                 Thir Lys Cost, Rie Gin Tim Gin Ara Asa Met Ara Lys Val Ara Giv
                                            10
                 Pro Pro Val Ser Cost Tie Lys Ard Asp Ser
                            30%
                                        *05236 (6) (95, 268 20156 Gie
【0085】配列2号 5
EDVIST 47
                                          有するペプチトの、9番の Cost2.6番の Costがスス
                                         ルフェド報告し、上記配列の長さ36のペプチャの35
会の Gcが、配列の長さ11であって)0合にCCかを育
トポロジー: 自然状
配列が経済:ペプチト
                                          するヘプチトの10名の「Giscがシスルフィト結合して
配別に特徴にてのペプチトーもよびこのペプチドをプラ
グルンドとして含む・ブチト。下記田列において、配列エ
                E.74
                 Val Ser On Pro QuiAla Thrillys Cos the On Top On Arg Asia
                                            10
                 Her Ard Lys Vol Ard Giv Pro Pro Vol Ser Cys I le Lys Ard Ash
                            29.
                 Ser Pro !le Cln Crs !le
                            35
                Ov Are Ard Are Are Ser Val Gla Trp Cvs Ala
                                           10 .
[0086] 配列5号:6
                                        米配列の特徴・このイグチド、およびこのペグチドをフラ
配外表者:4.7
                                          グメントとして含むペプチド。 下記配列において、10
各の Goと 46番の Goとかジスルフィド協会し、20
配列化型: 丁二/田
十ポロジー: 直線状
                                          各の 0.5と37番の05とかジスルフィト結合してい。
配列の信仰:ペプチド
                Gly fare Are Are Ser Vel Gla Top Grs Ale Yel Ser Gla Are
                Olu Ala The Live Cre Fire Cln Inp Cln And Ash Met And Lys Val
                                           25
                Ard CIV Pro Pro Val Ser Cvs I've Lvs Arg Asp Ser Pro Ile Cin
                                            #3
                            35
                                                          - 15
                Cvs Ile
100871至列2号: 7
                                        大配列の世級: ペプチド
                                          配引の倍数:このペプチト、およりこのペプチドをフラ
西列以安吉: 3.6
配列之: 73/日
                                          グメントとして含むペプチド。下記配列において、9番
トポロジー・直線状
                                          の Cust 26番の Costがジスルフィド結合している。
                tal Ser On Pro Clu Ala Inr Lvs Cvs Re Cla Top Ola Aru ean
                                           10
                Het Arg Lys Val Arg Oly Pro Pro Val Ser Cys The Lys Arg Asir
                            20.
                                           25
                 Ser Pro !le Cin Crs !le
【0088】配列四日:8
                                          を別の程数:ペプチド
配外表さりし
                                          配列の特徴:このペプチド およびこのペプチドをフ
```

グメンドとして含むペプチド

配外。建: 73/00

トポロジー: 直線状

17: erse his lig tin Ser tel Clo In Or his sis. S

(72)為用者。川遊、馬宣 作為中島連問市京成5-11-83(森林丹章 株式会社年春科学研究所的

(73)杂明者 山内、运访。 神宗川県虚陽市京原 5 1 - 83 - 森以孔森 林式会社宋安社学研究所内 (73)祭明者 - 吉林、布之 神宗川県虚岡市京原 5 二 1 - 83 - 森以孔菜 林式会社宋安科学研究所内

This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning Operations and is not part of the Official Record

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

BLACK BORDERS	
IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES	
FADED TEXT OR DRAWING	
BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING	
☐ SKEWED/SLANTED IMAGES	
COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS	
GRAY SCALE DOCUMENTS	
LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT	
☐ REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUAI	.itv
OTHER:	

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.